

場合には、そのことで被験者及び／又は副次情報提供者が動揺するおそれがある。

腰椎穿刺（以下「LP」）：

静脈カテーテル挿入及び腰椎穿刺針挿入による局所不快感、背部痛、首のこり、肩の痛み、及び穿刺部位の内出血、腫脹又は発疹が被験者へのリスクとして考えられる。時にはLP後又はLP中に失神する人もいる。最初の不快感に加え、LP後の頭痛というリスクも低いながらある。これまでのところ、LP後に頭痛が起こる確率は10～30%で、その発現は数多くの要因（被験者の年齢、回復のための指示へのコンプライアンスなど）に左右される可能性がある。LP後の頭痛がケア（ブラッドパッチ）を要するほど重度である確率は6%程度である。ほとんどの症例における頭痛は、ブラッドパッチによる治療（無料）後に消失する。ブラッドパッチは、腕から血液を採取し、腰椎穿刺部位に注射して脳脊髄液の漏出を止め、頭痛を緩和する処置である。この処置のために施設への追加来院が必要になる可能性がある。針挿入部位における感染又は血栓、局所麻酔薬又は皮膚消毒薬に対するアレルギー反応、感染、背部の神経損傷、及び髄液腔内への出血といった他の合併症の非常にまれなリスクがある。

採血：

静脈穿刺部位におけるわずかな不快感、内出血又は出血、及び頭部ふらふら感の可能性。時には静脈穿刺後又は静脈穿刺時に失神する人がいたり、針挿入部位から過剰に出血したりするおそれがある。まれなリスクとして感染もある。

皮膚線維芽細胞採取：

予想される被験者へのリスクとして、局所麻酔薬注射による局所不快感（刺痛及び／又は灼熱感）；試料採取のために医師がトレパンを押し付けて回す処置時の圧；処置後1～2日間の試料採取部位における軽度圧痛；処置時及び処置後の軽微な出血がある。多くの場合、皮膚生検部位は包帯で覆うだけで自然に治癒する。しかし適切な治癒のために1針以上の縫合が必要だと医師が判断することもある。1年経つと皮膚生検部位は一般にそれとわからなくなるが、軽微な癒痕化が生じたり、皮膚が蒼白になったりすることがある。皮膚生検部位及び／又は局所麻酔薬注射部位における感染、過剰な出血、及び局所麻酔薬に対する重篤な又は生命を脅かすアレルギー反応もまれなリスクである。

イメージング：

PET イメージングには、胎児に対する未知のリスクがあるかもしれない。したがって妊娠可能なすべての女性において、PET イメージング前7日以内の妊娠検査が陰性でなければならない。（実施施設は現地規則に従わなければならないが、妊娠検査はPET イメージング前7日以内に行う必要がある。florbetapir F 18 サブスタディに登録されている被験者については、PET イメージングセッション前4日以内に妊娠検査を行わなければならない）。イメージング検査時に閉ざされた空間に横たわることによる閉所恐怖症及び不安のリスク、金属製のインプラント又は医療機器が磁場に曝されることによるリスク、及び被ばくのリスクがある（詳細についてはイメージング手順マニュアル参照）。PET では、トレーサー化合物投与時の静脈穿刺によって不快感、内出血、失神又は感染が生じる可能性がある。PET/CT スキャナーを使用する施設の場合、CT スキャニングに付随する電子医療機器誤作動のまれなリスクがある。被験者からすべてのインプラント及び医療機器を研究チームに報告してもらう。

一部の DIAN 実施施設の限られたコホートにおいて、florbetapir F18 PET イメージングをサブスタディとして実施する。前述した潜在的副作用とは別に、florbetapir F 18 の主な副作用として頭痛がある。被験者によっては、悪心、注射部位反応、味覚異常、潮紅、そう痒症、及び蕁麻疹が発現することがある。頸部、肩及び背部の筋骨格痛、不眠症、浮動性めまい、悪寒／冷汗、及び高血圧も報告されている。

FDG トレーサーは乳汁中に移行しないが、トレーサー投与を受けた人からはその注射から約 4 時間にわたってごく少量の放射線が放出される。したがって、女性は FDG トレーサー注射後少なくとも 4 時間は（授乳などのために）乳児と長時間皮膚接触しない。安全な搾乳は可能であり、FDG トレーサー投与後いつでも別の人間が乳児にそれを与えることができる。

PIB トレーサーは乳汁中に移行しうるが、放射線量は 20 分ごとに半減する。したがって、PIB 注射後少なくとも 2.5 時間は、母乳を乳児に与えない。

florbetapir F 18 がヒト乳汁中に移行するかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること、及び florbetapir F 18 によって乳児が被ばくするおそれのあることから、授乳婦へのこのトレーサーの使用を避けるか、florbetapir F 18 曝露後 24 時間（F18 アイソトープの放射性崩壊半減期の 10 倍超）授乳を一時的に中断する。授乳を中断する場合、トレーサー投与から 24 時間は搾乳してその乳汁を廃棄し、代替の乳児用栄養源を使用する（あらかじめ搾乳しておいた乳汁又は乳児用調製粉乳など）。

17.0 対リスク防御の妥当性

17.1 被験者募集及び十分な説明に基づく同意

研究に備えて実施施設を訪れる前の被験者から、口頭で同意を取得する。被験者募集にあたっては対象家系の発端者に連絡を入れ、そこから被験者候補に連絡先情報を提供してもらう。被験者候補はその情報に基づいて研究コーディネーターに連絡する。被験者候補の参加が見込まれる場合には、被験者候補に連絡することもある。研究について説明したのちに関心を示した被験者候補を対象に、組入れ基準及び除外基準に基づくスクリーニングを実施し、適格であれば研究手順前に同意を得る。florbetapir F 18 PET を受けることを承知した被験者は、サブスタディに関する別の同意文書でその追加的な研究手順に同意する。

17.2 対リスク防御

被験者の約 20%に認知症症状があると予想される。認知症も軽度であれば同意する能力が残っている可能性はあるが、被験者の臨床状態に関わらず（認知症がなくでも）被験者及び副次情報提供者から二重に同意を取得する。被験者に同意するだけの判断能力がない場合には、代諾者から同意を取得しなければならない。承諾は被験者本人から得なければならない。医療に関する永続的委任状のない被験者については、その取得又は研究代理人の指定に役立つ情報を被験者に提供する。DIAN 臨床コアが提供するテンプレートに修正を加えて現地 IRB/IEC 及び ADCS の承認を受けた同意文書を利用して、DIAN 実施施設が同意を取得する。同意文書において本研究の目的、実施される評価手続き、並びにリスク及びベネフィットを説明する。署名入りの同意文書原本をその被験者の機密ファイルと共に保存し、写しを被験者／担当介護者に渡す。

自分の突然変異の状態について知りたいと希望する被験者には、DIAN が費用を出して遺伝子カウンセリング及び検査サービスを提供する。DIAN が遺伝子カウンセリング及び検査の結果を入手することはできない。これらのサービスについて DIAN の支援を受ける被験者は、まず現地の遺伝子カウンセラーから遺伝子カウンセリングを受けなければならない。これらのサービスは本研究のプロトコールに含まれないが、保険でカバーされない可能性又は保険未加入者には料金面で利用できない可能性があることから、研究参加に伴う利益として DIAN が費用を負担する。遺伝子カウンセリングを受けた被験者は、ADAD 変異についての遺伝子検査を受けるかを選択することができる。この検査の費用も DIAN が負担する。本研究の枠外で適切な医療提供者から十分なカウンセリング及び検査後のサポートが提供される。遺伝子カウンセリング及び遺伝子検査は DIAN の枠外であるが、副作用があれば ADCS に報告され、ADCS からそのデータが管理コア及び臨床コアに送られる。

研究結果に関する被験者のプライバシーは常に保護される。登録時、被験者に研究用のコード番号（それ自体には情動的価値がない）を割り当て、この番号を使用してデータ及び試料を識別する。HIPAA に従ってマスターリストを安全に保管する（入口とキャビネットとで別々の二重ロック）。研究担当医師／研究者が個々の被験者の研究結果を知ることはない。データは集団データとして解析され、個人の結果を発表する場合には完全な匿名化を行う。米国では機密保持証明書が研究記録をさらに保護する。このプロジ

エクト用に収集されるデータは保健省の機密保持証明書の対象となり、召喚状によって研究データ及び医学情報が提出されることはない。

以下のようにして本研究に関連する潜在的リスクを最小化する。

- 腰椎穿刺に関連する潜在的リスクを最小化するため、凝固異常がある、抗凝固薬を服用している、過去6ヵ月中の脊髄手術歴又は椎間構造にかかわる腰部手術歴がある、LP後の慢性又は反復CSF漏出歴がある；又は活動性感染を有する被験者にはLPを実施しない。
-
- 皮膚線維芽細胞採取に関連する過剰な出血リスクを最小化するため、既知の凝固異常がある、あるいは抗凝固薬、高用量ビタミンE及び／又はプレドニゾン服用している被験者を除外する。（これらの薬剤は、生検後の過剰な出血リスクを高めるおそれがある）。皮膚線維芽細胞採取に関連する感染及び癒痕化のリスクを最小化するため、研修を受けた臨床医だけに皮膚パンチ生検の実施を認める。
- 研究登録前のすべて被験者にMRI及びPETの特性を詳細に説明し、MRI又はPETイメージングの際の閉所恐怖症を軽減する。被験者はスキャン時に技師と言葉を交わすことができる。重度の閉所恐怖症が発現した場合、被験者の求めに応じて検査を打ち切る。
- ペースメーカーなどの金属製インプラントは、MRIスキャンを受ける人に潜在的リスクをもたらす。このリスクを該当する被験者と具体的に話し合う。眼内、頭蓋内又は胸郭内に何らかの金属が存在する可能性がある被験者はこの検査から除外する。
- PET検査における被ばくリスクを最小化するため、放射性トレーサーの用量を可能な限り少なくする。被験者の被ばく量について、適切な現地規制委員会から承認を得る。DIAN被験者におけるPIB PET及びFDG PETが1年に一度の各1回を超えることはない。どの年においても、DIAN被験者の研究に関連した総被ばく量が米国連邦規則集(21CFR § 361.1)の定める上限を超えることはない。これらの検査での被ばくによるリスクは、他の日常的なリスクに比べて小さいと考えられる。授乳中の被験者の子供の被ばくを避けるため、授乳ガイドラインを定めている。
- florbetapir F 18 イメージングサブスタディに参加する一部のDIAN実施施設は、事前に現地規制委員会に追加のPETイメージングプロトコールを提出し、審査及び承認を受けなければならない。サブスタディを受けるDIAN被験者における追加的なflorbetapir F 18 スキャンが1年に一度の1回を超えることはない。どの年においても、DIAN被験者の研究に関連した総被ばく量が米国連邦規則集(21CFR § 361.1)の定める上限を超えることはない。
- PET/CTスキャナーを使用する施設の場合、CTスキャンに付随する電子医療機器誤作動のまれなリスクがある。被験者からすべてのインプラント及び医療機器を研究チームに報告してもらう。

ADC-034

- 胎児の被ばくを避けるため、妊娠可能なすべての女性を対象に PET イメージング前 7 日以内に尿妊娠検査を実施する。（実施施設は現地規則に従わなければならないが、妊娠検査は PET イメージング前 7 日以内に行う必要がある。florbetapir F 18 サブスタディに登録されている被験者については、PET イメージングセッション前 4 日以内に妊娠検査を行わなければならない）。直接来院測定前に被験者の妊娠が判明した場合、女性の妊娠が終わるまで以後の研究測定を行わない。そうすることで、すべての測定を時間に関連づけることができる。一部の来院測定後に妊娠が判明した場合、その来院でイメージング以外の残りの測定を行う。
- スタッフが親身になって効率的に専門家としての職務を果たすことで被験者の困惑を最小化する。

18.0 女性及びマイノリティーの組入れ

女性の組入れ：女性も募集、登録し、妊娠していない限りすべての検査を実施する。女性は妊娠していない時期に参加を開始又は再開することができる。授乳中の被験者の子供の被ばくを避けるため、授乳ガイドラインを定めている。

マイノリティーの組入れ：本研究にはあらゆるマイノリティー集団に参加を働きかけるが、既知の ADAD 家系のほとんどは白人である。人種又は民族的なマイノリティーに参加を促す。

小児の組入れ：アルツハイマー病は年齢に関係するため、18 歳未満は被験者としない。

本研究で使用する各種ツールのスペイン語版が利用可能である。そうしたツールが利用可能な施設は、適切なヒスパニック系被験者候補の関心を引き、彼らを登録するために努力することが望ましい（メディア活動及び地域支援活動など）。

19.0 データ管理

インフォマティクスコアは、ADCSの支援を得て、データ管理、データ処理共有及び他のコアへのサポートサービスという3つの主要サービスを提供する。データ管理には、各データ取得施設からのデータの流れの監視、データの単一データアーカイブへの統合、並びに品質管理施設及びその他のコアとのデータのやり取りが含まれる。インフォマティクスコアのデータ配付及び共有サービスには、統合データベースへの包括的統一的なインターフェースを提供するウェブベースポータルが運営が含まれる。ポータルには、データへの段階的アクセスを可能にするロールベースのセキュリティシステム、データの種類内及び種類間でデータについてのクエリーを行うカスタム化された検索エンジン、ビルトイン画像ビューア、並びに原画像データ及び処理後画像データをダウンロードするためのカスタムツールが含まれる。

データ収集及びデータアクセス

別々の2つのウェブベースシステムにおいてデータ登録を行う。MRI及びPET画像データ並びにメタデータは、コンピュータ化された精神測定データと同様に、中央ニューロイメージングデータアーカイブ(CNDA)にアップロードされ、登録される。それ以外のすべてのデータは、ADCSのウェブベースデータ登録システムを介して登録され、暗号化された安全なネットワークプロトコルを通じてCNDAに伝達される。ADCSによってプロジェクトコード、実施施設番号、被験者登録時の被験者番号からなるコード化された被験者IDが生成される。CNDA(イメージングデータ)及びADCSデータベース(他のすべてのデータ)によって、個々のデータ収集及び試料採取を標識するコード化された取得番号が生成される。

DIANスタッフが役割に応じて段階的にデータにアクセスできるようにする。品質管理(QC)手続き完了前のデータは、管理スタッフ及びQC手続き実施担当者だけがアクセスできる実質的に「隔離状態」に置かれる。QC完了後、承認されたユーザーによるデータへのアクセスが可能になる。

DIANデータへのアクセス(データ登録に必要なアクセスを除く)、バリデーション並びにDIAN臨床コア及び管理コアによる品質管理は、すべてCNDAを通じて行われる。CNDAへは、パスワードで保護された安全なウェブポータル及びウェブサービスを介してアクセスできる。すべてのアクセスが記録され、監査証跡が維持される。インフォマティクスコアの管理責任者がCNDAアクセスのためのユーザーアカウントを承認し、利用のパターン及びデータの状態に関する最新情報をDIAN運営委員会に定期的に報告する。

MRI及びPET

MRI及びPETによって取得されたデータは、各施設からCNDAにアップロードされる。Javaアプレットの利用で安全なアップロードを可能にし、SSL暗号化技術を利用してデータを伝達する。被験者の特定につながりかねないデータファイル中の値は、アップロード前に削除されるか、識別能のないコード化された値に置き換えられる。中央データベースへのファイル転送前にも、アップロードツールが画像ファイルから被験者の特定につながりかねないすべての情報を削除する。アップロードされたファイルは、アップロードの成功を確認するためのバリデーションを経て永久保存される。その後データ取

ADC-034

得施設のコーディネーターは、検査メタデータをオンラインフォームに登録する。提出完了後、保存された画像は品質管理担当者だけが利用できる隔離状態に置かれる。

PET 及び MRI QC 施設は安全なウェブサービスを介し、隔離状態に置かれた原画像ファイルをダウンロードする。QC の完了した画像ファイルは、QC 記録と共に安全なウェブサービスを介して CNDA にアップロードされる。アップロードされた画像は、ファイルレポジトリ及び QC 記録に加えらる。完全なデータセット - 取得された原画像及び処理後の画像 - は、隔離が解かれた段階で DIAN 研究者による CNDA ポータル及びウェブサービスを介した利用が可能になる。

臨床、人口統計学、遺伝、筆記精神測定のデータ

臨床、人口統計学、遺伝、筆記精神測定のデータは、すべて ADCS が実施展開しているウェブベースフォームに登録される。臨床コア、インフォマティクスコア及び ADCS が緊密に協議してこれらのデータ用のフォーム及びデータ表示を開発する。DIAN 調整センターが ADCS データ管理チームと共同で実施する QC の方法は、広範囲に及ぶ。これらには、明確で完全な手順書及びデータベースの作成、解析前のデータクリーニング及び完成データベースのロック、内部及び実施施設の両方におけるデータの臨床モニタリング、及びコンピュータ化されたデータ編集が含まれる。すべての QC チェック実施手順を完全に文書化し、必要に応じて更新する。研究のデータ収集フェーズ及び研究終了後を通じ、継続的にデータクリーニングを実施する。各検査／評価時にコンピュータ化されたデータチェックを利用して、被験者が登録時に組入れ基準及び除外基準を満たすことの確認、欠けている又は範囲外の項目の特定、来院パケットに欠けているフォームの特定、データベースへの重複登録の特定、来院間の長期的一貫性の評価、及びその検査／評価への参加状況の追跡（継続中か中止か）を行う。修正請求は、実施施設及び実施施設モニターに送られる。欠けている情報の提供又は矛盾する回答の明確化が実施施設に求められる。

初回登録後のデータベース記録への変更は、自動的に監査証跡に記録される。それぞれの監査証跡記録には、変更された欄の名前、変更理由、古い値及び新しい値、変更日、及びその変更を行った者の氏名が含まれる。変更を実施できるのは、一部のスタッフメンバーだけである。この監査証跡により、データベース中のどの記録についても完全な変更履歴を作成することができる。

ADCS データベース及び CNDA の同期化が毎日行われる。暗号化された安全なウェブサービスを通じて更新情報が請求され、伝達される。ADCS によって収集されたデータは、登録直後に QC 手続きに合格した否かが明示され、CNDA でも入手可能になる。CNDA は、QC に合格するまでデータを隔離状態に置く。このデータベースの「実時間」同期化により、データ管理者及び施設コーディネーターは CNDA を介した 1 つのインターフェースで被験者データの状態をみることができる。助成研究 7~8 年のうちのコンピュータ化テストバッテリーから一部修正 Cogstate/ELSMEM 複合プラットフォームへの移行に伴い、Cogstate 販売業者にデータをアップロードして初回処理及び品質保証を受ける予定である。Cogstate データベース及び CNDA データベースを同期化し、データの常時伝達を保証する。精神測定データは、DIAN 調整センターによる最終的な品質審査まで CNDA によって隔離状態に置かれる。

臨床及び精神測定評価の品質保証

臨床及び認知機能評価バッテリーの標準的な実施を保証するため、研究実施施設はこれらの DIAN 手順を定期的に録音する。被験者及び副次情報提供者が特定されないように、ビデオ記録ではなく音声記録を使用する。IRB/IEC が承認した独立した文書で録音に対する被験者及び副次情報提供者の同意を得る。品質保証プロジェクト情報は、DIAN ADCS オンライン文書レポジトリーにある。

19.1 臨床モニタリング

DIAN 調整センターの指名された臨床モニターからなるチームが原文書及び臨床検査結果を審査し、正確な評価、データ収集、異常への注意喚起及びプロトコール順守を保証する。

20.0 被験者募集

各 DIAN 研究実施施設が、DIAN 被験者の募集方法を説明した募集計画を始動時に作成し、提出する。各研究実施施設、DIAN 拡大レポジトリー (Expanded Registry)、NCRAD、アルツハイマー病協会、インターネットのウェブページ、米国立老化研究所 (NIA) の広報室 (Office of Communications and Public Liaison, OCPL) 及び血縁者からの紹介で特定された ADAD 家系から DIAN 被験者を募集する。我々は、NIA OCPL 及びアルツハイマー病啓発・情報 (Alzheimer's Disease Education and Referral, ADEAR) センターと協議を行った。臨床コアはインフォマティクスコア及びさまざまな公的私的機関と協力して ADAD 家系から DIAN 被験者を募集する。管理コアが <http://www.dian-info.org/> の DIAN 用のインターネットウェブサイトを開催し (<http://facs.wustl.edu> の現行の FACS ページに類似)、臨床コアがアルツハイマー病協会施設、アルツハイマー研究フォーラム (www.alzforum.org/) 及び米国アルツハイマー病細胞レポジトリー (NCRAD) ニュースレターなどの適切で公的アクセスが可能なサイトに情報を載せる。Alzforum はインフォマティクスコアと協力し、ADAD 家系向けに DIAN に関するアウトリーチキャンペーンをまとめ、実行する。

21.0 統計的考察

蓄積中のデータを定期的に審査し、データの統計的品質を保護し、当初の統計デザインの見積りに一致するか確認する。生物統計コアが、インフォマティクスコア (コア H) によって保存管理されるデータベースから適切な統計解析への途切れのない移行によって研究者を総合的にサポートする。また生物統計コアは、DIAN の個々の科学的仮説に基づく長期統計モデルを開発、提供することにより、データ解析作業を主導する。

生物統計コアは、外れ値及び欠測値の検出及び施設間の比較を重点的に実施して、DIAN データの統計的な品質管理を実施する。また生物統計コアは、データ共有・発表小委員会に提出された承認済み請求ごとに解析データセットを作成、配付及び共有する。生物統計コアは、SAS 並びに特殊な統計解析用の SPlus 及び STAT といった他の統計パッケージを利用して、統計データの解析、助言提供及び報告に参加する。生物統計コアは、論文原稿の統計解析の項の作成を担当する。研究者が自分で解析を行うことにした場合、生物統計コアは投稿前の論文原稿の統計的審査を行う。

21.1 検出力分析

DIANの科学的な仮説は、ADにプレクリニカル段階があることを指摘したAD文献に由来する臨床病理学的証拠に基づく。これらの仮説は、ワシントン大学(以下「WU」)長期ADRCデータベースのサブセットについて我々が行った予備的な解析によっても支持された。我々はWU ADRCデータベースから、脳の剖検で神経病理学的にADと診断されるようなADの神経病変が実際にあったにもかかわらず臨床的に認知症を発症しなかった被験者計37名を特定した。死後数週間以内に実施された信頼できる副次情報提供者とのインタビュー中に行われた彼らの死亡時のClinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993)のスコアは0で、認知症の発症がないことが確認された。したがってこれらの被験者は死亡前の時点で確かにADのプレクリニカル段階にあった。最終来院時の平均年齢は83.3歳、標準偏差(以下「SD」)は7.8歳であった。年1回の臨床/認知機能フォローアップは2~19回、最終来院から死亡までの平均年数は2.1年(SD 3.2年)であった。長期認知機能データを入念に調べたところ、十分に確認された複合認知因子の死亡前における4スコアの平均成長曲線(Kanne, Balota, Storandt, McKeel, & Morris, 1998; Rubin et al., 1998)が線形でなく、死亡前約7.5年で加速度的に低下していた。そこで一般的な線形混合効果モデルをデータに当てはめ、これらの被験者の死亡の7.5年前より前と後の両方における認知機能の平均低下率を推定した。主要因子スコア(Rubin et al., 1998)の低下率は死亡7.5年前以前が年間-0.0328ポイントだったのに対し、死亡前の7.5年では年間-0.0503ポイントで、年間0.0165ポイントの加速になった。このスコア低下率の加速推定値における標準誤差は、年間0.0159ポイントであった。これらの統計に基づく、無症候被験者192名(AD変異キャリア及び非キャリア各96名)を確保すれば、加速がないと予想される非キャリア(平均加速0)と比べたキャリアにおける研究期間中の認知機能(Rubin et al. 1998の主要因子に基づく)低下率の年間0.0396ポイントの加速を80%以上の検出力で検出できる。有意水準5%のt検定に基づいてこの被験者数を算出した。他の認知因子スコア(Kanne et al. 1998の側頭因子、前頭因子及び頭頂因子)でもこの被験者数で同様の効果量を検出できる。考えられる変化点を複数選んで実施した長期変化点モデル(Xiong, Zhu, Yu, & Miller, 2007)の大規模シミュレーションにより、推定されるこれらの効果量及び検出力を更に確認した。推定されるこれらの効果量は、CDR 0と初発ADとの間で報告された値よりかなり小さいため(Storandt et al. 2002)、プレクリニカル段階における認知機能変化の検定/比較に関してDIANは合理的な検出力を備えている。さらに発症前の変異キャリアに限っても、96名いれば認知機能(Rubin et al. 1998の主要因子に基づく)低下率における年間0.028というわずかな加速を80%以上の検出力で検出できる。有意水準5%の対のあるt検定に基づいてこの被験者数を算出した。

また我々は、同様の検出力分析によって萎縮率及びCSFバイオマーカーの長期的な変化に関する検定の検出力を評価した。Godbolt et al. (2005)及びFox et al. (2000)は、家族性ADを有する被験者の脳容積変化率の加速を報告した。WU ADRCに由来する我々のデータも、正常な加齢に伴う平均全脳萎縮率が年間-0.45%なのに対し、ADでは年間-0.98%であることを示唆した(Fotenos et al. 2005)。全脳萎縮率の標準偏差を年間1.1%(Fox et al. 2000, Fotenos et al. 2005)、加速点前後の萎縮率のPearson相関係数を0.5と仮定すると、無症候被験者が192名いれば、加速がないと予想される非キャリア(平均加速0)と比べたキャリアにおける全脳萎縮率の年間0.46%の加速を80%以上の検出力で検出できる。推定されるこれらの効果量は、CDR 0と初期段階ADとの間で報告された値

より小さいため (Fotinos et al. 2005)、プレクリニカル段階における萎縮変化の検定／比較に関して DIAN は合理的な検出力を備えている。発症前の変異キャリアに限っても、96名いれば萎縮変化率における年間 0.32% というわずかな加速を 80% 以上の検出力で検出できると推定される。CSF バイオマーカーの長期的な変化率の文献報告はまれであり、変化率の変動の程度 (SD) を入手することはできなかった (DIAN の必要性を示す)。加速点前後の CSF A β 42 変化率の Pearson 相関係数を 0.5 と仮定すると、無症候被験者が 192 名いれば、加速がないと予想される非キャリアと比べたキャリアにおける A β 42 変化の年間 0.41 Sod の加速を 80% 以上の検出力で検出できる。

22.0 方針及び手順に関する小委員会

DIAN の主要な運営組織である DIAN 運営委員会は、NIA の代表 1 名、各コア責任者、各研究実施施設の研究責任医師、生命倫理学者 1 名、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) の代表 1 名及び複数の家系メンバーからなり、DIAN の特異的な目標達成のために、DIAN プログラム責任者に方針及び手順に関する助言を行う。DIAN 運営委員会に加え、DIAN 運営のいくつかの側面を扱う以下の小委員会が存在する。

イメージング委員会：イメージングコアに対し、DIAN イメージングプロトコールの科学的技術的側面について助言する。

- 実施状況審査委員会 - 総合的な実施状況やプロトコール順守に問題がある施設を審査し、DIAN リーダーシップ改善のための勧告を出す。この委員会は、外部諮問委員会と NIA プログラム担当官からなる。

23.0 資源の共有

23.1 知的財産及びデータの共有

DIAN プロジェクトでは、最小限の制約で知的財産及び研究資源 (組織試料及びデータ) を共有することを確約する。DIAN から生成される知的財産及びデータは、1980 年のバイドール法、2003 年 3 月 5 日の NIH データ共有方針・実施ガイダンス、RFA-AG-04-011、及び医療保険の携行性と責任に関する法律 (HIPAA) を含むワシントン大学、ワシントン大学 ADRC 及び NIH の方針に従って管理される。

発明：DIAN から生じた単独での発明又は共同発明の所有権は、その発明者を雇用する機関に帰属する。米国法律集 Title 35、特許法に基づいて発明者を判断する。大学及び参加研究者／機関は本プロジェクトから生じた発明を開示し、それらの発明は NIH 方針が定める要領で報告、管理される。単独での発明は、その発明者を雇用する機関が管理する。共同発明は、当事者間の協議に基づいて管理する。著作権についても同様の手順に従う。

資料 (試料)：DIAN から生じた資料 (試料) は、ワシントン大学 ADRC／参加機関 (下記「資源請求」参照) 及び NIH の方針に従って配付される。こうした方針により、資料 (試料) はできるだけ制約的な言葉を使用しない譲渡合意書又は簡単な合意書簡に基づいて他者に譲渡される。管理コアは、資料 (試料) 譲渡合意に関する NIA 試料特別委員会ガイドラインに従う。

23.2 資源共有計画

発表時のデータ共有：DIANによって生成され発表されたデータは、データ共有に関するNIH方針 (http://grants.nih.gov/grants/policy/nihgps_2003/index.htm 及び http://grants.nih.gov/grants/policy/nihgps_2003/NIHGPS_Part7.htm#_Toc54600131) に沿って原稿発表から1年後に公表される。研究の知見を証明、支持、立証する研究データは、最終的な研究データセットに由来する主要な知見の発表が認められたのちに利用可能になる。被験者が特定されないように、かかる研究データからは特定に役立つ情報が削除される。この方針の唯一の例外は、被験者の秘密性が保証できない場合であろう。

AD 遺伝子データの共有：DIAN 遺伝学コアは、「アルツハイマー病の遺伝学に関する試験に由来する資源及びデータの共有に関する方針 (POLICY FOR SHARING RESOURCES AND DATA FROM STUDIES ON THE GENETICS OF ALZHEIMER'S DISEASE)」に述べられている遺伝子材料及び関連データの共有に関するNIHガイドラインに従う。本研究のコアF「この方針に基づく特異的な遺伝子データ共有方針の対象となる遺伝学」参照。この方針の唯一の例外は、被験者の秘密性が保証できない場合であろう。

適格研究者との資源共有：DIANの重要な特徴は、臨床、神経心理、イメージング及び生物学のデータを、DIANのメンバーか否かにかかわらず、科学分野の適格なすべての研究者に利用できるようにすることである。中央ニューロイメージングデータアーカイブ (CNDA) 及び各組織レポジトリ用にDIANが生成するデータ及び組織試料は、NIHガイドライン並びにDIAN運営委員会の定める個々の方針及びスケジュールに従って、適格研究者と共有される。しかしデータが極めてデリケートで、被験者数が限られる(データ量が比較的少ないと、被験者の特定を阻止しきれないおそれがある)ため、我々はこの計画に慎重に臨む。資源共有の方針及び手順については、DIANウェブサイト (www.dian-info.org/) 参照。

資源共有計画の例：データ又は組織試料の入手を希望する研究者は、DIAN調整センター及びDIAN運営委員会の定める手順及び方針に従う。すべての方針及び手順、フォームなどは、DIANインフォマティクスコアのウェブサイト (<https://cnda.wustl.edu>) から容易に入手できる。適格研究者は資源請求にあたり、まず自らの研究プロジェクトに関する基礎情報 (PHS398 フォーム、Section A~D など)、略歴 (NIH Biographical Sketch)、及び自らのプロジェクトを実行するための自身の資源に関するいくつかの基礎情報 (NIA 進捗状況報告に必要な情報) を提出する。該当者は提出前に適切なコア責任者に相談することを勧める。DIAN調整センター及び運営委員会は、その請求について専門家による審査を行い、協議の上、可否を決定する。審査基準は、科学的価値、実行可能性及びIRB/IEC問題、主任研究者適格性評価の適切性、試料負担(組織資源への負担など)、スタッフ負担、DIAN目標/テーマからみた適切性である。DIAN運営委員会は、議事運営手続きの標準的なルールに基づいて資源請求を検討する。協議後、出席メンバーの多数決で請求の承認を判断する。票決結果はDIAN運営委員会に提出され、そこで承認可否が最終的に決まる。コアC：解析データセットの作成には生物統計コアが研究者の相談に乗り、統計に関する助言が必要な場合には研究者に協力する。

24.0 付録

24.1 直接評価のスケジュール

表 3		
手続き	初回来院	フォローアップ 来院*
研究の説明	X	
同意	X	X (該当する場合)
予定する来院頻度	X	X
遺伝子解析用採血	X	
バイオマーカー評価用採血 (血漿)	X	X
核酸解析用採血 (PAXgene)	X	X
適格性判定スクリーニング/適格性継続判定フォーム	X	X
発症年齢評価	X	
尿妊娠検査 (該当する場合)、人口統計学的特性、家族歴、家系図、病歴、身体診察、神経学的診察、UPDRS、Hachinski スコア、バイタルサイン、薬歴 (UDS より)、運動質問票	X	X
臨床評価 - CDR、GDS、NPI-Q、FAQ (生活習慣)、UPDRS	X	X
Hollingshead Index of Social Position	X	X (変化が報告された場合)
精神測定バッテリー	X	X
MRI	X	X
FDG PET	X	X
PIB PET	X	X
LP 及びフォローアップ電話連絡	X	X
剖検の考察	X	X (それまで同意されなかった、又は拒否された場合)
被験者フォローアップ質問票 (任意)	X	X
* 1年間会わない被験者及び副次情報提供者には年に1回電話インタビューを行う。		

24.2 来院スケジュール見本

表 4：各研究手順の所要時間を含む標準的な DIAN 来院の要約。表 5 は、任意のサブスタディ 1 つ以上に登録された被験者の来院スケジュール例である。DIAN の検査は連続して行っても、分けて行ってもよく、順序は問わない。空腹でなければならない検査があり、

それらは朝に予定する。DIANのほとんどの被験者は、遠くからDIAN研究実施施設を訪れるため、宿泊施設を手配してよく、DIANで宿泊費を負担する。被験者及び副次情報提供者の来院スケジュールを立てる前に、その来院にかかる旅費及び宿泊費の概算を出し、ワシントン大学のDIAN管理コア (DIAN-clinops@abraxas.wustl.edu) に連絡する。

表 4	Day 1	Day 2	Day 3
07:00			CSF 及び空腹時血液の採取 (MRI 後) 2.5 時間
08:00	同意についての話し合い 1 時間	PIB PET FDG PET (空腹時) 2.5 時間	
09:00	軽食、遺伝子解析及び NCRAD 保存用の非空腹時血液の採取、臨床評価 2 時間		
11:00	身体診察及び神経学的診察 1 時間	昼食	休憩
12:00	昼食	MRI (LP 前) 1.5 時間	昼食
13:00	DIAN 精神測定 2.5 時間		被験者との参加論評

表 5	Day 1	Day 2	Day 3
07:00			CSF 及び空腹時血液の採取 (MRI 後) 2.5 時間
08:00	同意についての話し合い 1 時間	PIB PET FDG PET (空腹時) 2.5 時間	
09:00	軽食、遺伝子解析及び NCRAD 保存用の非空腹時血液の採取、臨床評価 2 時間		
11:00	身体診察及び神経学的診察 1 時間	昼食	休憩
12:00	昼食	MRI (LP 前)	昼食

		1.5時間	
13:00	DIAN 精神測定 2.5時間		* 任意の florbetapir F18 スキャン 1.5時間
14:30	* 任意の皮膚線維芽細胞 採取 (同意再検討を含めて 30分)		被験者との参加論評

24.3 変更のリスト

Amendment 1: 2009年2月XX

このセクションは、プロトコールの前版 (2008年12月9日付け) からの変更の内容とその根拠を示す。

1. 本書全体を通じて、文法的な文の流れや明瞭さに対する事務的な編集を行った。
2. 3.0 研究デザイン
変更の内容：臨床評価のリストに「FDG-PET」を追加。DIANの研究責任医師が本研究期間全体にわたり被験者の変異の状態について知る環境にはないとの文言を追加した。
変更目的：本研究に含まれる手順を正しく反映させるため。
3. 15～19、22、41 ページは「被験者集団」、「UDS」、「精神測定バッテリー」及び「被ばく」について述べる。
変更内容：頭字語、定義の変更
変更目的：より明確にするため
4. 4.2 腰椎穿刺除外基準：
変更内容：「抗凝血薬 (ワルファリンなど)」及び「活動性感染過程」の追加。
変更の目的：本研究のLP除外基準を正しく反映させるため。
5. 6.2 初回来院
変更内容：「被験者家系図」の後に「(ワシントン大学遺伝学コアにファックスする)」の文を補い、「剖検の考察」、「臨床評価のフィードバック」を追加し、「有害事象 (該当する場合)」を手順のリストに追加する必要がある。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。
6. 6.3 フォローアップ直接来院
変更内容：「剖検の考察」、「臨床評価のフィードバック」、を追加し、「Hollingshead Index of Social Position」、「被験者家系図の更新情報 (ワシントン大学にファックス)」、

-
- 「有害事象（該当する場合）」を手順のリストに追加する必要がある。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。
7. 7.0 研究中止
変更内容：「研究の要約」のフォームを「来院不履行／評価不履行」フォームに更新する。
変更目的：本研究で使用する実際のフォームを正しく反映させるため。
8. 8.1 臨床評価 - Clinical Dementia Rating
変更内容：最初の一文に「標準的な (standard)」の単語を追加する（「標準的な CDR は…を記載する」）。補完的な CDR の囲みの記述を追加する（行動、態度及びパーソナリティ並びに言語）。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。
9. 8.1 臨床評価 - Geriatric Depression Scale において
変更内容：「自己申告 (self report)」及び「「はい及びいいえに丸をつけることにより」を削除した。
変更目的：本研究で使用する実際の検査手順を正しく反映させるため。
10. 8.1 臨床評価- FAQ において
変更内容：「0= 正常、1= 困難はあるが一人でできる、2=助けを必要とする、3=人に依存する」に更新し、合計スコアは「30」になるに更新した。「発症前にまったく又はほとんど行われなかった活動については、8 と評価する（該当なし）」を追加した。
変更目的：本研究で使用する実際の検査手順を正しく反映させるため。
11. 8.1 臨床評価- 被験者家系図において
変更内容：「研究実施施設は、ADCS オンラインシステムを利用して家系図中の各人に ID 番号を割り当てる」を追加した。本研究の家系の人、後に DIAN に登録された場合でも、同じ ID 番号を使用する。
変更目的：本研究で使用する実際の手順を正しく反映させるため。
12. 8.2 精神測定において
変更内容：単語リスト再生及び新たに 8 個のコンピュータを利用した課題に関する内容を追加した。「operations (オペレーション)」を「計算スパンテスト」に置き換えた。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。
13. 8.2 精神測定において
変更内容：すべての参考資料から運動質問票を削除した。現在は、8.1 臨床評価の項に記載。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。
14. 8.3 精神測定項目-Uniform Data Set、検査、数列の同順及び逆順復唱

変更内容：「Weschler 1981」を「Weschler 1987」に更新、「WAIS-R」を「WMS-R」に更新、数列の同順の最大長を「9」から「8」にし、数列の逆順の最大長を「8」から「7」にし、Weschler 1987の参考資料を追加した
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。

15. 8.3 精神測定項目－試行 A & B

変更内容：1 から A ; A から 2、2 から B、B から 3 などに文を更新した。「省略」の文言を削除した。
変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。省略はスコア化しない。

16. 8.3 精神測定項目－WAIS-R Digit Symbol において

変更内容：UDS では、標準的な WAIS-R の 9.5 x 13 cm サイズでなく、15 x 24 cm の拡大した Digit Symbol フォームを使用する。
変更目的：本研究で使用する実際の刺激を正しく反映させるため。

17. 8.3 精神測定項目－コンピュータを利用した認知機能検査バッテリー

変更内容：新たなコンピュータを利用した認知機能検査バッテリー－作業記憶、注意力、エピソード記憶、視覚空間処理、及び意味分類に関する詳細を追加した。変更目的：本研究で使用する実際の検査を正しく反映させるため。

18. 9.1 MRI 画像取得において

変更内容：「... c) 加速サジタル MPRAGE 反復スキャン、d) アキシャル T2_FLAIR スキャン、e) 安静状態における血液酸素濃度－依存 (BOLD) fMRI スキャン、f) アキシャル T2 スタースキャン、及び f) アキシャル SWI_3D スキャン。MRI セッションの所要時間は約 50 分である。」に更新した。品質管理のための撮影は「月 1 回」を「定期的」に変更した。
変更目的：本研究で使用する実際の順序及び品質管理のための撮影頻度を正しく反映させるため。

19. 9.2 PET イメージング－PIB PET 画像取得

変更内容：「10～20 秒」から「...の後 PIB を (10～60 秒かけて) ボーラス注射する) .」に変更した。
変更目的：本研究で使用する実際の手順を正しく反映させるため。

20. 9.2 PET イメージング－FDG PET 画像取得

変更内容：血糖値が 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 以上の場合、FDG PET 検査のスケジュールを立て直す。スケジュールを立て直すことができない場合、撮影を続行する。変更目的：本研究で使用する実際の手順を正しく反映させるため。

21. 10.0 体液採取手順

変更内容：「採血管 2 本分の血液... ワシントン大学の遺伝学コアへ」に変更した。オーストラリアの施設がシドニーの実施施設に周囲温度の試料を送るとの文言を追加した。シドニーの施設は細胞株を作製し、NCRAD 及び DIAN 遺伝学コアに発送す

- るために DNA 抽出を行う。採血のためにポリプロピレン製試験管を使用するの文言を追加した。
変更目的：本研究で従うべき検査の手順を正しく反映させるため。
22. 10.1、10.2 空腹時バイオマーカー評価用試料の発送
変更内容：オーストラリアの施設は、最初に凍結サンプルをシドニーに発送し、ここから四半期ごとに試料をまとめて米国に発送するの文言を追加した。ロンドンの施設も四半期ごとにまとめて米国に発送する。
変更目的：凍結サンプルの発送に関する追加の指示を与える。
23. 10.1 空腹時試料の採取、採取量、及び保存（CSF 採取用）
変更内容：「優先」の代わりに「自然落下」が必要であること、この手順に従わない場合はプロトコール違反として手順を記録し、IRB/IEC に通知する必要があることを追加した。
変更目的：CSF 試料採取手順に関する追加の指示を与えるため。
24. 10.5 空腹時体液の目録及び追跡
変更内容：すべての参考資料から「バーコード」を削除した。
変更目的：現在の試料管理手順を反映させるため。
25. 12.0 安全性モニタリング
変更内容：DSMB の活動に関する文言を追加した。「DSMB」を用語集に追加した。
変更目的：DSMB の本研究の関与を正しく反映させるため。
26. 17.2 対リスク防御
変更内容：腰椎穿刺に関する文言を追加し、MRI 及び PET に関する文を更新した。
変更目的：これらの処置におけるリスクを最小限に留めるために講じる措置を正しく反映させるため。
27. 19.0 データ管理
変更内容：「臨床及び精神測定評価の品質保証」に関する文言を追加した。
変更目的：新しい QA 手順を正しく反映させるため。
28. 24.1 評価のスケジュール
変更内容：「フォローアップ来院」のひとつの参考文献“*”を保留にし、精神測定バッテリーに関する詳細を削除した。
変更の目的：参考文献をシンプルにするため。
29. 50 ページ表 4 DIAN 精神測定の所要時間
変更内容：所要時間を 2.0 時間から 2.5 時間に変更した。
変更目的：評価の所要時間を正しく反映させるため。
30. 25.0 引用文献
変更内容：参考文献に著者 Nevah-Benjamin, M., Salthouse, T.A., 及び Simon, J.R. と有

害事象に誘導する URL を追加した。

変更目的：本研究で引用した参考文献を正しく反映させるため。

Amendment 2: 2010年4月1日

このセクションは、プロトコールの前版(2008年12月9日付け)からの変更の内容とその根拠を示す。

1. プロトコール:

変更内容: DIAN グローバルコーディネーターの連絡先を Angela Oliver, RN, MSG に変更した。

変更目的: Angela Oliver が DIAN Global Coordinator として Angela Berry, RN, MSN, CCRA と交代した。

変更内容: 文書全体を通じて、「presymptomatic (発症前の)」を「asymptomatic (無症候性の)」に変更する事務的な編集を行った。

変更目的: 「presymptomatic (発症前の)」の用語は、プロトコールに書かれているすべての人が認知症状を発症する運命にあることを意味している。すべての DIAN 被験者が認知症を発症するわけではない。訂正した用語の「asymptomatic (無症候性の)」を「presymptomatic (発症前の)」に対して用いる。

2. 目次

変更内容: 年1回フォローアップフォームのタイトルを年1回遠隔フォローアップに変更した。発症年齢フォームを追加した。被験者家系図のタイトルを家系図に変更した。

変更目的: 来院のワークシートの変更及び追加を正しく反映させるため。

3. 用語解説

変更内容: 臨床試験委員会 (CTC) を追加した。

変更目的: 臨床試験委員会の追加及び許可 (charter) を反映させるため。

4. 3.0 研究デザイン

変更内容: 表2は評価の頻度の増加を反映させる。親の発症年齢よりも10歳超若い被験者は、これからは5年ごとから変更して3年ごとに受診するようにする。また、年1回遠隔フォローアップ又は直接来院での認知機能低下の疑いは、進行中の年間直接来院により決定される。

変更目的: 来院頻度は精神測定バイオマーカーの変化に及び認知機能の変化の調査間隔を狭くすることができる。

変更内容: 発症時の親の年齢を定義する段落 (15 ページ) の追加。

変更目的: 実施施設によって定義が異なる可能性があるため、発症時の年齢の定義を標準化するため。

5. 4.0 被験者集団

変更内容: 「遺伝子検査およびバイオマーカー分析用採血」を試験手順の一覧が書かれている16ページのパラグラフに追加。

変更目的: これらの DIAN 研究手順の組み入れの見落としを正すため。

6. 4.2 被験者除外基準

変更内容：PETの除外基準に関する授乳に関するガイドライン：「授乳婦はPET試験に参加することはできるが、DIANの手順のマニュアルに挙げられている授乳上の注意をみる必要がある」を追加。

変更目的：試験の資料を作成するとき、実際に授乳中の女性を本研究に登録するとは予想されなかった。常染色体優性アルツハイマー性変異のアダルトチルドレン) 試験対象集団を考慮すると、試験中に授乳中の被験者がいるかもしれない。イメージング語放射線曝露から守るために、授乳中の乳児を保護するためにガイドラインを作成した。

7. 6.1 プレスクリーニング

変更内容：「電話スクリーニングフォーム」という名称のフォームを「適格性判定スクリーニングフォーム」に変更した。参加しないことを選択した人は「不参加/スクリーニング不合格記録」を記入することを明確にする。

変更目的：フォームの名称の変更を反映するため。スクリーニング不合格記録の記入は、適格な被験者がDIANに参加しないことを選択した理由を明らかにするために重要である。

8. 6.2 初回来院

変更内容：新たなフォームの発症年齢の評価、適格性判定スクリーニングフォーム、被験者補足 CDR 質問票、来院不履行/評価不履行ワークシート、被験者フォローアップ質問票の追加を反映するために研究手順の更新に関するリストを更新した。また、タイトルの被験者家系図を家系図に変更した。タイトルの家族歴を被験者の家族歴に変更した。

変更目的：ワークシートの追加及びデータ収集シートのタイトルの変更を正しく反映させるため。

9. 6.2 初回来院

変更内容：「非空腹時採血」に NCRAD 及び遺伝学コアを [] 内に入れるよう更新した。被験者家族歴フォームの後に「eCRF をワシントン大学の遺伝学コアにファクス送信する」を追加した。

変更目的：標準化した家系図を作成するために、家系図をファクス送信するとの指示を追加することにより、実施施設が家系図情報を遺伝学コアに送信することを促す。

10. 6.2 初回来院

変更内容：尿妊娠検査の後に「妊娠可能な女性に対し、イメージング前7日以内に実施」を追加した。

変更目的：妊娠検査の7日の基準の追加はまだ生まれていない胎児がイメージング手順に曝露するリスクを最小限に留めるための安全性チェックである。

11. 6.2 初回来院

変更内容：来院頻度予測フォームの変更を反映するために更新した。

変更目的：発症時の親の年齢よりも10歳超若い被験者の来院頻度を5年ごとから3年ごとに増やすよう連絡をとるため。